



Comprendre les réseaux cérébraux

Frédéric ALEXANDRE, Equipe Mnemosyne,
Inria, UMR LaBRI CNRS, Université de Bordeaux, IMN

**RESEARCH
REPORT**

N° 8219

January 2013

Project-Team Mnemosyne

ISSN 0249-6399



Comprendre les réseaux cérébraux

Frédéric ALEXANDRE¹

Project-Team Mnemosyne

Research Report N° 8219 — January 2013 — 21 pages.

Abstract: The brain is a fascinating object of study, because of the complexity of the cognitive functions it produces but also of its intrinsic complexity. Indeed, the brain is made of a distributed network of neurons, considered as information processing units and gathered in circuits to produce cerebral functions. Cerebral functions and related behaviors emerge from the interaction of these ingredients and the study of the brain as a network is a central element in most domains of neuroscience that aim at finding links between structure and function, at various levels of description. Three kinds of connectivity are generally described : structural connectivity (at the anatomical level), functional connectivity (measuring statistical dependency between neuronal activations) and effective connectivity (measuring causal interactions for tasks and information flows). Considered jointly, together with considerations related to energy consumption, embodiment, ontogenesis and phylogenesis, they are an interesting way to understand how cerebral structures and functions generate mutual constraints to produce fascinating phenomena at all the scales.

Key-words: brain, network, computational neuroscience

¹ Frédéric ALEXANDRE, Inria – Frederic.Alexandre@inria.fr

RESEARCH CENTRE
BORDEAUX - SUD-OUEST

351 Cours de la Libération
Bâtiment A29
33405 Talence Cedex France

Comprendre les réseaux cérébraux

Résumé : Le cerveau est un objet d'étude passionnant, par la complexité des fonctions cognitives qu'il génère mais aussi par sa complexité intrinsèque. En effet, le cerveau est constitué d'un réseau distribué de neurones, considérés comme des unités de traitement de l'information et assemblés en circuit pour réaliser les fonctions cérébrales. Il faut donc considérer que les fonctions cérébrales et les comportements qui y sont associés émergent de l'interaction de ces constituants et que l'étude du cerveau en tant que réseau (et donc de sa connectivité) est un élément central dans tous les domaines des neurosciences qui cherchent fondamentalement à trouver des liens entre structure et fonction, à différents niveaux de description (de la molécule à l'individu). Les faits que les neurones soient des éléments placés dans un réseau physique, qu'ils traitent de l'information et que de leur interaction résulte un comportement sont indissociables. C'est pour cette raison que l'on devra considérer trois types de connectivité cérébrale : une connectivité structurelle (anatomique), une connectivité fonctionnelle (mesurant la dépendance statistique entre des activations neuronales) et une connectivité effective (mesurant les interactions causales relatives à une tâche et à des flux d'informations). Ces trois types de connectivité (que l'on devra considérer à différentes échelles d'espace et de temps) sont bien évidemment liés et leur analyse conjointe, associée à des considérations relatives à la consommation d'énergie, l'incarnation, l'ontogénèse et la phylogénèse, permet de mieux comprendre comment structures et fonctions cérébrales se contraignent mutuellement pour offrir des phénomènes fascinants à toutes ces échelles.

Mots clés : cerveau, réseau, neurosciences computationnelles

1. Introduction	6
2. Observer et modéliser le cerveau	6
2.1 Un réseau de neurones	7
2.2 Une approche multi-échelles	7
2.3 Au delà de la complexité du réseau physique	8
3. Des outils pour l'exploration du réseau cérébral	10
3.1 Le réseau cérébral vu par les sciences du vivant	10
3.2 Le réseau cérébral vu par les sciences de l'information	11
4. La théorie des graphes	11
4.1 Outils mathématiques	12
4.2 Types de réseaux	12
5. Exploration du réseau cérébral	14
5.1 Connectivité structurelle	14
5.2 Connectivité fonctionnelle	15
5.3 Connectivité effective	15
5.4 Exploitation de ces grilles de lecture	16
6. Conclusions et perspectives	17

1. Introduction

Le cerveau est un objet d'étude passionnant, par la complexité des fonctions cognitives qu'il génère mais aussi par sa complexité intrinsèque. En effet, le cerveau est constitué d'un réseau distribué de neurones, considérés comme des unités de traitement de l'information et assemblés en circuit pour réaliser les fonctions cérébrales (sans parler des cellules gliales, plus nombreuses que les neurones et réalisant un certain nombre de fonctions biochimiques dont nous ne parlerons pas ici). Il faut donc considérer que les fonctions cérébrales et les comportements qui y sont associés émergent de l'interaction de ces constituants et que l'étude du cerveau en tant que réseau (et donc de sa connectivité) est un élément central dans tous les domaines des neurosciences qui cherchent fondamentalement à trouver des liens entre structure et fonction, à différents niveaux de description (de la molécule à l'individu). Les faits que les neurones soient des éléments placés dans un réseau physique, qu'ils traitent de l'information et que de leur interaction résulte un comportement sont indissociables. C'est pour cette raison que l'on devra considérer trois types de connectivité cérébrale² : une connectivité structurelle (anatomique), une connectivité fonctionnelle (mesurant la dépendance statistique entre des activations neuronales) et une connectivité effective (mesurant les interactions causales relatives à une tâche et à des flux d'informations). Ces trois types de connectivité (que l'on devra considérer à différentes échelles d'espace et de temps) sont bien évidemment liés et leur analyse conjointe permet de mieux comprendre comment structures et fonctions cérébrales se contraignent mutuellement pour offrir des phénomènes fascinants à toutes ces échelles. Pour mieux les mettre en perspective, nous allons tout d'abord proposer un rapide survol de différentes problématiques en neurosciences et en sciences du numérique.

2. Observer et modéliser le cerveau

Le cerveau est présenté, de façon classique, comme le système (naturel ou artificiel) le plus complexe qu'il nous est donné d'observer et d'essayer de comprendre. Cette complexité est d'abord due à sa taille (de l'ordre de cent milliards de neurones pour l'espèce humaine, ou encore cent mille milliards de synapses, mille fois plus nombreuses que les étoiles de notre galaxie), mais aussi à l'étendue et à la nature de ses fonctions. Celles-ci concernent aussi bien la régulation de diverses fonctions du corps qui l'abrite que l'interaction de ce dernier avec le monde extérieur. Elles vont des fonctions réflexes aux fonctions exécutives les plus complexes et peuvent se présenter sous des formes multiples (fonctions perceptives, motrices, émotionnelles, mnésiques, coordination sensori-motrice, décision, conscience, etc.). Dans tous les cas, cela passe par la création de boucles entre capteurs (dont les signaux intéro- et extéroceptifs sont reçus et traités par le cerveau) et effecteurs (commandés par le cerveau et agissant sur les mondes interne et externe). Le cerveau peut ainsi être vu comme le substrat permettant de réaliser les traitements de l'information requis par la réalisation de ces boucles et de construire des représentations intermédiaires permettant leur complexification dans le temps et l'espace, en rendant explicite une information cachée dans de multiples capteurs distribués et en stockant plus ou moins durablement une information généralement labile et bruitée.

Les différents domaines des neurosciences s'intéressent à la compréhension de ces phénomènes de différentes manières. D'une part, des données et des connaissances sont rassemblées par l'observation de l'anatomie et de la physiologie du cerveau, mais aussi du comportement du corps qu'il anime, de ses performances cognitives ou encore de ses productions (artistiques, sociales, etc.). D'autre part, les neurosciences computationnelles proposent des outils mathématiques et informatiques permettant de formaliser les concepts sous-jacents et d'en analyser leurs propriétés et offrant la possibilité de simuler des modèles afin de les comparer à la réalité biologique ou de réaliser des systèmes artificiels de traitement de l'information bio-inspirés.

² Friston, K. (1994) Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* 2, 56-78.

2.1 Un réseau de neurones

Que ce soit pour l'observation ou la modélisation du cerveau, analyser le réseau de neurones qui le constitue nécessite de s'intéresser à différentes caractéristiques :

- Le neurone : considéré comme l'unité de traitement élémentaire, il faut le voir aussi bien dans sa généralité que dans ses spécificités. Des dynamiques de courants ioniques permettent de faire évoluer son potentiel de membrane autour d'un potentiel de repos et de caractériser son état d'activation (dépolarisé ou hyperpolarisé). Cette caractéristique essentielle de l'état de chacun des nœuds du réseau doit être associée à une variabilité importante pour d'autres caractéristiques des neurones. Outre leur caractère inhibiteur ou excitateur, ils peuvent également se différencier par leur motif de connectivité (la manière dont ils sont connectés à d'autres neurones), leur taille ou encore leur sensibilité aux différentes stimulations qu'ils reçoivent.
- L'échange d'information entre neurones : les cellules nerveuses sont dotées de terminaisons leur permettant de communiquer. A travers de multiples dendrites, elles reçoivent des informations entrantes ; un unique axone se ramifie pour envoyer l'information sortante vers de multiples cibles neuronales. Un axone se connecte à une dendrite en formant une synapse. Par un mécanisme chimique de transmission de neurotransmetteur (inhibiteur ou excitateur), la synapse constitue le point de passage transformant le signal électrique représentant l'état d'activation du neurone présynaptique (une série de potentiels d'action) en un signal électrique stimulant le neurone postsynaptique (une série de potentiels postsynaptique). Il est également fondamental de souligner que l'efficacité de transmission d'une synapse est capable d'évoluer dans le temps, notamment en fonction de l'activité des neurones pré- et postsynaptique et que ceci constitue la base des mécanismes d'apprentissage et des capacités de mémorisation.
- L'architecture du réseau : au delà de la manière dont des neurones traitent et échangent de l'information, le plan de connectivité du réseau est un élément fondamental pour comprendre sa fonction. Ici aussi, la variabilité est importante, mais certaines caractéristiques peuvent être mentionnées. Chacun des cent milliards de neurones humains est connecté, en moyenne, à plusieurs milliers autres neurones. Ceci est à la fois beaucoup (10^{14} synapses en tout) et très peu (sur les cent milliards de cibles potentielles, chaque neurone en choisit seulement quelques milliers en moyenne) et cela reflète surtout très mal une réalité beaucoup plus variable. Localement, le niveau de connectivité peut être très élevé (dans le cervelet, une cellule de Purkinje peut faire dendrite avec plusieurs centaines de milliers de cellules granulaires) mais entre structures neuronales différentes et au delà d'une certaine distance dans une même structure, il est extrêmement faible (dans le cortex, le taux de connectivité s'effondre au delà de 0,3mm) voire complètement nul (certaines structures neuronales n'échangent pas d'information). Il est également intéressant de souligner ici que, outre la nature clairsemée de la connectivité du réseau cérébral, son activation est également clairsemée puisque, comme il sera plus amplement discuté plus loin, à chaque instant, seuls quelques pourcents (1 à 3%) des neurones sont activés.

Cette première description sommaire, indiquant des niveaux de connexion et d'activation intermédiaires et localement très variables, est caractéristique de ce que l'on appelle un réseau complexe. Son observation directe et des statistiques simples sont insuffisantes pour en déduire sa fonction et on pourrait abusivement le qualifier trop rapidement de réseau aléatoire et sans régularité (ce que l'on fait trop souvent). Pour améliorer notre compréhension des relations entre structure et fonction du réseau cérébral, nous devons introduire par la suite des outils mathématiques un peu plus complexes. Auparavant, nous présentons d'autres grilles de lectures nous offrant une vision plus nuancée et nous rappelant une série de contraintes à introduire dans le tableau global de la compréhension du cerveau.

2.2 Une approche multi-échelles

Après avoir introduit les bases du traitement et de l'échange d'informations entre neurones, nous avons suggéré que les statistiques globales de leur connectivité étaient porteuses de peu de sens, dans la mesure où le cerveau n'est pas un réseau sans structures intermédiaires d'unités semblables et où ces statistiques ne permettent pas de prendre en compte le fait que, très localement, différents types de neurones s'assemblent en motifs réguliers et que, à une échelle intermédiaire, différents motifs correspondent à différents types de traitement et vont se traduire, anatomiquement, par différentes structures neuronales. Même si ces régularités à différentes échelles sont également sujettes à une très grande variabilité et si leur pertinence est régulièrement discutée, elles sont à la base d'une grille de lecture à trois niveaux, correspondant à trois échelles de description, très souvent utilisée dans tous les domaines des neurosciences.

- A l'échelle microscopique, se trouve l'étude du neurone et de la manière dont il traite et transmet l'information : le code neuronal. Par l'observation intracellulaire et par le développement de modèles complexes (multi-compartiments) d'un neurone, on essaie de capturer la logique de toutes les étapes évoquées précédemment (création des potentiels post-synaptiques, dynamique des canaux ioniques, intégration cellulaire, génération de potentiels d'action, caractéristiques et dynamiques synaptiques), afin de mieux comprendre le code par lequel les neurones s'échangent de l'information et les critères des lois de modification synaptique à la base de l'apprentissage.
- A l'échelle mésoscopique, se trouve l'étude du circuit local de neurones, de son motif de connectivité et de la fonction élémentaire qu'il réalise. En effet, la plupart des grandes structures neuronales (cortex, cervelet, striatum, thalamus, etc.) sont caractérisées par des représentations topographiques, constituées par des neurones principaux échangeant de l'information avec les régions voisines et avec les autres structures neuronales, et par des interneurones, se projetant très localement afin de moduler ces voies de communication principales, en constituant avec les neurones principaux des micro-circuits locaux, répétés sur l'ensemble de chaque structure neuronale. On va donc s'intéresser, à cette échelle, à décrire la nature du motif constitué par ces différents types de neurones et, en prenant ce motif comme brique élémentaire de calcul, à comprendre la fonction élémentaire de traitement d'information qu'il réalise, sa façon de se connecter à d'autres motifs et la manière dont les lois de modification synaptique locales peuvent se traduire en termes d'apprentissage et de modulation à cette échelle.
- A l'échelle macroscopique, se trouve l'étude de l'organisation cérébrale en un réseau de structures neuronales et de la manière dont les fonctions cérébrales, telles qu'on les observe à travers le comportement de l'individu, émergent des fonctions respectives de ces structures et des flux d'information qu'elles échangent. Il s'agit donc, à cette échelle, de décrire les principales fonctions cognitives en termes de flux d'information impliquant capteurs, effecteurs et structures cérébrales, de qualifier le rôle de chaque structure dans ces flux, en spécifiant comment elle transforme, représente et stocke l'information et en étudiant les diverses dynamiques sous-jacentes (propagation d'information, effet de la réception successive de différents flux montants et descendants sur une même région, apprentissages progressifs contrôlés successivement par différentes régions, etc.) et en s'efforçant de relier ces différentes étapes à des phénomènes comportementaux.

L'existence même de ce mode d'investigation à différentes échelles, largement répandu dans les différents domaines scientifiques s'intéressant au cerveau est sans nul doute révélateur de la pertinence de maintenir de front plusieurs niveaux de description intermédiaires pour appréhender la logique cérébrale et il sera donc tout à fait intéressant de voir plus bas que l'on retrouve cette même grille de lecture par des études plus théoriques considérant le cerveau comme un graphe. Il nous faut auparavant introduire un dernier élément pour nous aider construire l'image la plus fidèle possible de ce réseau complexe : la complexité de son environnement, aussi bien physique que conceptuel.

2.3 Au delà de la complexité du réseau physique

Une première étude anatomique, même rapide, révèle la complexité du réseau de neurones que constitue le cerveau, avec ce taux de connectivité intermédiaire et cette grande variabilité que nous avons mentionnés. Soulignons de plus que tous ces éléments résultent d'estimation et non d'études systématiques, justement à cause de la dimension de ce réseau mais aussi de l'accès assez difficile à son observation. Il serait cependant très réducteur de limiter la complexité du cerveau à celle de son anatomie. De nombreux autres facteurs doivent être pris en compte, qui contribuent tout autant à cette complexité mais aussi à la bonne compréhension de la nature de ce réseau.

- Relation entre structure et dynamique : Il s'agit ici de prendre en compte le fait que les nœuds du réseau considéré ont des états d'activation, avec une dynamique. Ces fonctions d'activation ont un niveau intermédiaire de complexité, à savoir qu'elles n'ont pas les caractéristiques cognitives et qu'elles n'intègrent pas la même gamme d'information que la fonction qui émerge globalement du cerveau, mais qu'elles ont tout de même un certain nombre de caractéristiques non triviales qui font toujours l'objet de recherches importantes. Il n'en reste pas moins que ces dynamiques d'activation sont essentiellement des fonctions locales et que, pour comprendre la fonction du réseau, il faut étudier ensemble le réseau anatomique et le réseau fonctionnel en se demandant quelle structure favorise quelle dynamique. Si on rappelle maintenant

que les mécanismes d'apprentissage et de mémorisation consistent à modifier les connexions synaptiques, c'est-à-dire la structure du réseau, en fonction de son activation, on comprend alors que, dans le réseau neuronal, la structure affecte la fonction qui affecte la structure, ce qui va nous donner une cible mouvante à observer.

- Le cerveau secrète la pensée : S'il est intéressant de noter des similitudes structurelles et dynamiques entre différents types de réseaux, qu'ils soient de communication, de transport ou de connaissance, le fait que le réseau cérébral traite de l'information et qu'il soit à la source de notre pensée, de notre comportement et plus généralement de notre cognition, le met clairement dans une classe à part. Il est en particulier important de garder à l'esprit que toute la gamme de notre comportement, dirigé vers le monde extérieur aussi bien que le monde intérieur, est produite par notre réseau cérébral, qui peut donc être vu comme polyvalent à un degré bien supérieur à beaucoup d'autres types de réseaux. Ceci interroge fortement sur la nature de découpage des tâches et de leurs représentations structurelles dans le réseau cérébral : si on peut se douter que des fonctions cérébrales très différentes de nature (comme une tâche automatique réflexe et inconsciente, comparée à une fonction exécutive consciente dite de haut niveau) mobiliseront probablement des ressources neuronales très différentes, il peut être en revanche intéressant de regarder les ressources communes qu'elles mobilisent également, la manière dont elles coexistent à certains moments ou leurs influences mutuelles. Ce constat est à la base d'une distinction supplémentaire dans l'étude de la connectivité cérébrale. Nous avons évoqué plus haut la connectivité structurale, correspondant à son anatomie et la connectivité fonctionnelle que l'on peut par exemple obtenir en mesurant des corrélations d'activité entre régions neuronales. Ceci pourra parfois refléter l'organisation anatomique sous-jacente (par exemple trouver les régions qui, en moyenne, sont d'importants relais de communication), mais pourra aussi être beaucoup plus fluctuant dans le temps, en fonction de l'évolution de l'activité. En effet, la connectivité fonctionnelle se fonde seulement sur ces corrélations d'activité et ne présuppose pas l'existence d'une connexion anatomique et encore moins de sa direction. La connectivité effective, pour sa part, va essayer de réconcilier ces deux aspects en établissant des statistiques dépendant de la tâche ou du temps pour extraire des effets orientés (et donc causaux) entre régions neuronales. Ces études mêlent mesures de covariance entre régions cérébrales (permettant d'estimer celles qui participent à un moment donné à une tâche donnée), mesures de réactions à des perturbations du système et analyse de séries temporelles. Ces derniers types d'analyse permettent d'appréhender les différents flux d'information et leurs interactions et d'y ajouter également la notion de causalité (les causes précédant leurs effets). Selon les méthodes employées, on se reposera ou pas sur un modèle structurel (voir en particulier la mesure de causalité de Granger pour des méthodes sans modèle).
- Le cerveau anime un corps : Après avoir souligné la diversité des tâches réalisées par le cerveau, il convient maintenant de rappeler leur cohérence, dans la mesure où, globalement, le fonctionnement cérébral est fortement typé par notre corporéité. En effet, le cerveau fait partie d'un corps qui l'abrite et le nourrit et, en retour, qu'il est supposé animer, en particulier en assurant son intégrité, sa survie, sa reproduction et plus généralement son interaction avec ses congénères. Ceci donne un certain nombre de contraintes qu'il est bon d'avoir présentes à l'esprit quand on étudie le réseau cérébral. En particulier, si on veut se référer à son efficacité, voire à son optimalité, il faut bien comprendre que les critères les plus importants ne sont pas forcément ceux d'autres réseaux abstraits (quantité d'information stockée, combinatoire de la représentation), mais qu'il faut également y intégrer le caractère embarqué du cerveau (et plus généralement de la cognition). Deux types de critères sont donc à prendre en considération. D'une part, le cerveau animant le corps, il doit en priorité assurer ses fonctions vitales et pouvoir continuer à offrir un certain niveau de service, même en cas de lésion (c'est-à-dire avoir des modes de fonctionnement dégradés). Ceci va avoir des implications directes sur la robustesse du codage, sur les vitesses de traitement de certains flux d'information essentiels ou encore sur leur pouvoir inhibiteur reflétant une priorité dans les traitements, l'ensemble de ces implications ne pouvant se comprendre et s'apprécier que si elles sont ramenées à la finalité de ce réseau. D'autre part, le corps abritant le cerveau, cela va avoir des implications énergétiques et dimensionnelles. Le cerveau est un grand consommateur d'énergie (20% de l'énergie produite chez l'adulte pour une masse de 2%). A partir du coût élevé de production d'un potentiel d'action, il a été estimé³ qu'à un instant donné, seule une faible fraction (entre 1 et 3%) des neurones peut être activée, ce qui peut expliquer la nature de certaines stratégies de codage et de déroulement temporel de l'activité cérébrale. La taille de la boîte crânienne apporte également de fortes contraintes sur la taille et le nombre des neurones, mais aussi sur leur connectivité : la matière blanche du cerveau (ses connexions) représentent de 40 à 60% de son volume, 99% de cette fraction correspondant aux seuls axones cortico-corticaux⁴. Limiter ce volume est une incitation forte pour regrouper

³ Lennie, P. (2003). The cost of cortical computation. *Current Biology*, 13 (6), 493-497.

⁴ Nowak, L. G., & Bullier, J. (1997). The Timing of Information Transfer in the Visual System, vol. 12 of *Cerebral Cortex*, chap. 5, (pp. 205-241). Plenum Press, New York.

en modules les neurones interconnectés et minimiser ainsi la longueur des connexions. La représentation mésoscopique évoquée plus haut doit aussi se voir sous cet angle.

- Le cerveau comme résultat de la phylogénèse et de l'ontogénèse : Il peut être trompeur de regarder le cerveau avec l'œil d'un ingénieur, concevant le plan d'un réseau globalement, à partir de spécifications. D'une part, le cerveau est le résultat de l'évolution et doit être vu comme l'assemblage de structures héritées de notre arbre phylogénétique et améliorées au cours des générations successives et non comme un tout cohérent. D'autre part, il est également trompeur d'essayer de plaquer des fonctions cognitives directement sur un réseau cérébral sans se souvenir que ces fonctions ont été élaborées depuis l'enfance, par une suite de stades de développement et de transferts successifs de fonctions entre structures cérébrales. Ceci donne également de fortes contraintes sur le réseau cérébral, qui doit non seulement pouvoir faire des traitements mais aussi pouvoir s'adapter et se transformer pour suivre ces étapes d'établissement progressif des fonctions cognitives. Enfin, il convient de rappeler que, dans les deux cas, les programmes de construction et de développement du cerveau sont en partie codés dans nos gènes⁵. Il est donc illusoire d'imaginer la transcription d'un plan de construction précis mais il faut plutôt imaginer l'association de consignes génériques et d'une certaine dose d'aléatoire, ce qui se marie relativement bien aux notions de motifs de calculs réguliers et de variabilité évoquées plus haut.

Ce rapide tour d'horizon a permis d'esquisser quelques caractéristiques du réseau cérébral ; il a également souligné certaines de ses spécificités, qui plaident pour des remises en contexte profondes lorsqu'on veut tenter de l'analyser. L'ensemble du tableau évoque un réseau complexe, dont les caractéristiques et l'organisation sont difficilement compréhensibles par une analyse superficielle et dont des principes d'organisation pourraient rester cachés dans le bruit et la complexité. C'est pour cette raison que différents domaines des neurosciences ont développé au cours des dernières années un certain nombre d'approches expérimentales et théoriques pour appréhender plus finement cette complexité.

3. Des outils pour l'exploration du réseau cérébral

Les sciences du vivant et les sciences de l'information proposent des cadres théoriques qu'elles tentent d'affiner en suivant les hypothèses courantes sur la nature du cerveau et qu'elles ont complétés par des techniques expérimentales adaptées.

3.1 Le réseau cérébral vu par les sciences du vivant

La connectomique est le domaine scientifique s'intéressant à l'établissement de la cartographie et de l'analyse de différents réseaux neuronaux (le connectome⁶ en est le plan correspondant). Sur ce sujet, les neurosciences théoriques reposent sur les notions de connectivité structurelle, fonctionnelle et effective introduites plus haut. Elles y ajoutent différents principes, comme les modes de connectivité⁷, permettant une typologie des connexions observées et de leurs fonctions. Par exemple, les principes de ségrégation et d'intégration permettent de décrire respectivement des assemblées neuronales concurrentes ou coopérant pour la réalisation d'une fonction. Les neurosciences empruntent également les outils théoriques des mathématiques et de l'informatique décrits plus bas.

Les neurosciences expérimentales offrent un ensemble très fourni de méthodes permettant l'observation du cerveau et la récolte de données venant alimenter la base de connaissances du connectome. Comme mentionné plus haut, ces observations sont essentiellement locales et les mesures globales sont essentiellement des estimations extrapolées à

⁵ Redies, C., Puelles, L. (2001). Modularity in vertebrate brain development and evolution. *Bioessays* 23, pp. 1100-1111

⁶ <http://www.scholarpedia.org/article/Connectome>

⁷ Tononi, G, Sporns, O, Edelman, GM (1994) A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, pp. 5033-5037.

partir de mesures locales (avec parfois de fortes différences entre les auteurs). Parmi les techniques classiques d'électrophysiologie et d'imagerie cérébrale, certaines sont plus particulièrement capables de dévoiler des aspects spécifiques de la connectivité du réseau cérébral. Depuis plus de cent ans, l'histologie du réseau cérébral est étudiée par différentes techniques de coloration. Des méthodes très locales, colorant des cellules ou des axones ont pu permettre d'étudier finement des systèmes nerveux très petits (dont celui du fameux ver *C. Elegans* et ses 302 neurones) ou des micro-circuits élémentaires mais passent difficilement l'échelle. A une échelle plus large, des méthodes de dégénérescence et de traçage axonal rétrograde et antérograde (partant des neurones post- ou présynaptiques) sont actuellement parmi les plus employées pour cartographier les principaux faisceaux de connexion, ainsi que l'IRM de diffusion qui a l'avantage d'être non invasif. Ces méthodes diffèrent selon un ensemble de caractéristiques (par exemple, seules les méthodes de traçage donnent la direction de la connexion, alors que l'IRM de diffusion permet de voir les changements dans le temps mais n'a pas de résolution spatiale suffisante) et un défi important consiste à créer des bases de données hétérogènes et à savoir fusionner leurs informations.

3.2 Le réseau cérébral vu par les sciences de l'information

Les sciences de l'information contribuent de différentes manières à la compréhension du connectome, en offrant la puissance de calcul de l'ordinateur, en adaptant un ensemble d'algorithmes à l'étude des données correspondantes et en proposant des cadres mathématiques pertinents. Les techniques expérimentales évoquées plus haut génèrent de très grandes quantités de données à nettoyer de leur bruit et à intégrer (par exemple, reconstruction en 3D de séries de coupes histologiques en microscopie électronique, algorithmes de tractographie pour les images d'IRM de diffusion). Ces données sont présentées sous forme d'images ou de bases de connaissances, et un grand nombre d'algorithmes, originaux ou adaptés, ont été développés dans ce but. On parle alors de neuroinformatique. Ces algorithmes sont généralement caractérisés par la très grande taille des bases qui les nourrissent et par leur degré élevé de combinatoire, ce qui génère d'autres problèmes à régler au niveau informatique, comme évoqué plus bas.

Les sciences de l'information contribuent également à ces études en proposant des modèles, construits sur la base des données recueillies et traitées comme expliqué plus haut, mais aussi sur la base d'hypothèses, lorsque les données sont absentes ou ambiguës. On parle ici de neurosciences computationnelles. Ces modèles de réseaux reposent généralement sur le cadre mathématique de la théorie des graphes, que nous allons présenter ci-dessous. Comme on le verra, ces modèles ont également une combinatoire et une complexité très élevées, de par la nature même de leur objet d'étude. Des progrès récents ont été faits dans le domaine du calcul à hautes performances pour pouvoir manipuler et calculer les très grands objets informatiques générés par la neuroinformatique et les neurosciences computationnelles, en utilisant des réseaux de calcul (des grappes de machine, des processeurs spécialisés comme les GPU, la grille internet elle-même, etc.), en essayant de résoudre un certain nombre de problèmes liés à l'asynchronisme des calculs, le stockage et la distribution des données. Ceci rend aujourd'hui possibles de grands projets transversaux à l'ensemble de ces thématiques, comme la création de robots simulant le comportement d'un rat⁸ ou l'établissement du connectome du cortex humain. Sur ce dernier sujet, mentionnons par exemple les travaux particulièrement impressionnants de Hagmann⁹, intégrant des dizaines de milliers de données d'imagerie de diffusion et des outils de la théorie des graphes pour proposer une reconstruction de la connectivité corticale et en extraire de nouvelles hypothèses sur les relais corticaux les plus importants.

4. La théorie des graphes

Mathématiquement, un réseau est considéré comme une structure qui représente des interactions entre unités et il est représenté par un graphe, c'est-à-dire une liste d'unités (ou de nœuds) et un ensemble de liens (ou d'arcs, orientés dans le cas qui nous intéresse ici), regroupés dans une matrice de connectivité (non symétrique ici). De plus, le graphe peut être valué : chaque unité et chaque lien peuvent avoir une valeur (correspondant par exemple respectivement à un état d'activation neuronale et à un poids synaptique).

⁸ Jean-Arcady Meyer, Agnès Guillot, Benoît Girard, Mehdi Khamassi, Patrick Pirim, Alain Berthoz, The Psikharpx project: towards building an artificial rat, *Robotics and Autonomous Systems*, Volume 50, Issue 4, 31 March 2005, Pages 211-223.

⁹ Hagmann P, Kuran M, Gigandet X, Thiran P, Wedeen VJ, Meuli R, Thiran JP (2007) Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. *PLoS ONE* 2, e597.

4.1 Outils mathématiques

Des outils mathématiques ont été développés pour étudier les propriétés d'un graphe et en particulier de sa connectivité, particulièrement utiles quand le graphe est trop grand ou trop complexe pour être analysé explicitement. On s'intéressera alors plutôt à la détermination statistique de sa structure ou aux propriétés spectrales de sa matrice de connectivité. Pour un graphe orienté composé de N unités, le nombre maximum de liens est N^2 . Un graphe sera dit clairsemé ou dilué (*sparse* en anglais) si le nombre de liens est très petit devant N^2 . On appelle chemin une suite de liens permettant de rejoindre deux nœuds et cycle un chemin d'un nœud vers lui-même. Un graphe est dit connecté si, pour n'importe quelle paire d'unités, il existe un chemin entre elles. On qualifiera également le degré de connectivité d'un nœud par son nombre de connexions entrantes, sortantes ou totales.

Un premier type de mesures statistiques se situe au niveau de l'unité¹⁰ et permet de mieux qualifier le rôle d'un nœud dans le graphe. Pour une unité (en moyenne), sa densité de connexion est le rapport entre le nombre de connexions (entrantes et sortantes) qu'elle réalise effectivement par rapport au nombre maximal possible ($2N$). Une structure neuronale dont les neurones ont (en moyenne) une forte densité de connexion sera dite en coopération avec d'autres ; si cette densité est faible, elle sera considérée comme une structure relais entre structures. L'indice de transmission correspond au rapport (moyen) entre le nombre de connexions entrantes et le nombre total. S'il est inférieur à 0.5, le nœud projette plus qu'il ne reçoit, ce qui caractérisera par exemple une aire corticale exécutive, par opposition à une aire intégrative. Sa proximité représente la distance moyenne à laquelle un nœud se trouve de tous les autres. Son intermédiarité représente le nombre de plus courts chemins du graphe passant par ce nœud.

D'autres mesures statistiques vont concerner plusieurs unités (parfois toutes), comme par exemple l'estimation du plus court chemin moyen entre paires d'unités. On appelle diamètre d'un graphe le plus long plus court chemin (c'est-à-dire la distance minimale qui nous assure de rejoindre n'importe quel nœud). A un niveau plus local, on peut essayer d'aborder la notion de motifs (c'est-à-dire de schéma de connectivité entre un nombre réduit d'unités), même si la combinatoire est vite élevée (il y a 13 motifs possibles à 3 nœuds et 199 motifs à 4 nœuds¹¹). D'une manière élémentaire, on peut s'intéresser au degré de connectivité local, avec par exemple le coefficient de clustering¹² (probabilité que deux unités soient connectées sachant qu'elles le sont toutes deux à une troisième) ou s'intéresser aux fonctions associées à certains motifs (voir par exemple une étude¹³ montrant que l'on retrouve les mêmes motifs locaux dans des réseaux très différents (neuraux, génétiques, électroniques) et suggérant que ces motifs sont associés à certains traitements locaux et peuvent donc être vus comme des circuits fonctionnels élémentaires). Il faut cependant se souvenir qu'au niveau cérébral, les motifs neuraux sont souvent composés de centaines de neurones, ce qui indique une combinatoire rendant difficile toute étude systématique et oriente plutôt vers l'intégration de connaissances ou l'utilisation de méthodes d'optimisation pour constituer de tels motifs.

Outre ces études statistiques plus ou moins locales, rappelons l'existence d'études spectrales¹⁴ qui s'appliquent sur ensemble de la matrice de connectivité et permettent par exemple de voir le rapport des effets entre traitements locaux et sensibilité aux informations de grande distance.

4.2 Types de réseaux

Afin de mieux comprendre des réseaux complexes réels, des modèles de réseaux permettent plus simplement de donner une typologie, de discriminer et de qualifier différents types de réseaux. Nous citons ici les types principaux,

¹⁰ Kotter, R., Stephan, K. (2003) Network participation indices : characterizing component roles for information processing in neural networks. *Neural Networks*, 16, pp. 1261-1275.

¹¹ Sporns, O., Kotter, R. (2004) Motifs in brain networks. *PLoS Biol.*, 2, pp. 1910-1918.

¹² Watts, D., Strogatz, S. (1998) Collective dynamics of small world networks. *Nature*, 393, pp. 440-442.

¹³ Milo, R., Shen-Orr, S., Itzkovitz, S., Kashtan, N., Chklovskii, D., Alon, U. (2002) Network motifs : simple building blocks of complex networks. *Science*, 298, pp. 824-827.

¹⁴ Pecora, L., Carroll, T. (1998) Master stability function for synchronized coupled systems. *Phys. Rev. Lett.*, 80, pp. 2109-2112.

en sachant bien sûr qu'il existe un continuum entre ces types, déterminés à partir de mesures statistiques et qu'un réseau donné va plus ou moins se rapprocher de certains types. Ces modèles de réseaux sont également intéressants car ils sont en général associés à des modèles de génération de graphes (pour produire de tels réseaux), qui peuvent également être un point de comparaison avec les réseaux réels et leurs contraintes d'élaboration.

- Des réseaux réguliers correspondent, à un extrême, à des réseaux dont le degré de connectivité est constant et les connexions déterministes. Il s'agit le plus souvent de réseaux réguliers avec des voisins topologiques (exemple : une grille), donc avec un fort coefficient de clustering mais de très grands plus courts chemins (à cause de l'absence de connexions à longue distance).
- Des réseaux aléatoires non corrélés sont, à l'autre extrême, des réseaux sans aucune organisation, dont le degré de connectivité est décrit par une variable aléatoire. On génère ce type de réseaux en spécifiant simplement le nombre total de nœuds et une probabilité de connexion entre nœuds. Il faut souligner que, malgré le hasard qui semble régner dans de tels réseaux, il existe des résultats mathématiques intéressants¹⁵ (et anciens) qui y sont associés. On peut par exemple montrer qu'un réseau aléatoire est presque sûrement connecté (qu'il n'a pas de (groupe de) nœuds isolés) quand sa probabilité de connexion est très grande devant $\log(N)/N$. On peut également montrer que le plus court chemin (qui est en théorie le plus faible pour ce type de réseau) est fonction de $\log(N)/\log(pN)$ avec p la densité de connexion.
- Des réseaux entièrement connectés correspondent au cas de figure un peu théorique où ces deux extrêmes se rejoignent. Le degré de connectivité est constant et il n'y a pas d'organisation dans le réseau (toutes les unités sont reliées à toutes les autres). Bien sûr, ce type de réseau n'est absolument pas viable dans un contexte de réseau de grande taille, à cause de son explosion combinatoire, mais il a été étudié extensivement d'un point de vue théorique, dans des modèles de mémoires associatives. On y observe en effet des propriétés de mémorisation intéressantes où chaque connexion participe à la mémorisation de chaque forme et où la connaissance stockée est complètement diluée dans la structure. Ce concept que l'on retrouve également dans le concept de mémoire holographique permet de mettre l'accent sur la nature distribuée de l'information contenue dans un réseau, sur le fait qu'elle est accessible à partir de multiples points d'accès et sur la robustesse de cette mémorisation à la dégradation du réseau. Cependant, le coût de cette architecture est rédhibitoire et on en considère plutôt généralement des versions de type réseau aléatoire, où les connexions ont été fortement élaguées, tout en gardant des performances de stockage comparables.
- Des réseaux petit monde (*small world* en anglais) sont des réseaux aléatoires dont le plus court chemin moyen est faible mais dont le coefficient de clustering est élevé⁹. Il se rapproche donc des réseaux aléatoires et des réseaux réguliers et profite des propriétés des deux. On peut également le voir comme un réseau régulier (une grille topologique) auquel on a ajouté des liens de façon aléatoire, incluant (parmi d'autres) des liens à longue distance et faisant donc chuter le plus court chemin tout en gardant un fort coefficient de clustering local. Le plus court chemin est donc réduit à la fois localement et sur de grandes distances, à un coût réduit en termes de connectivité. Cela permet de faire des calculs complexes localement et de propager facilement l'information à tout le réseau. Il n'est donc pas surprenant qu'une telle structure, efficace localement et globalement, se retrouve dans de nombreux réseaux, comme dans le système nerveux ou dans le réseau électrique.
- Le réseau scale-free (que l'on pourrait traduire par « sans échelle ») est un réseau aléatoire dont la distribution de connectivité obéit à une loi de puissance¹⁶, c'est-à-dire que si on range les nœuds en fonction de leur degré de connectivité, le nombre de nœuds de degré k est proportionnel à k^{-p} , avec p généralement compris entre 2 et 3. Ceci veut donc dire que des nœuds à très forte connectivité sont rares mais qu'ils existent. Ces réseaux vont donc être caractérisés par la présence de tels nœuds très fortement connectés, que l'on appelle des hubs. On retrouve typiquement de tels réseaux sur le web ou dans les réseaux sociaux, où la présence de hubs est expliquée par la règle d'attachement préférentiel (la règle où les riches deviennent plus riches) : on a tendance à se connecter à des nœuds déjà très connectés (ceci montre également comment construire un tel réseau à partir d'un réseau initial simple). Concernant les propriétés de tels réseaux, le coefficient de clustering décroît (en suivant aussi une loi de puissance) quand le degré de connectivité croît, ce qui permet de voir de tels réseaux comme des sous-graphes connectés entre eux par des hubs. Grâce à la présence de ces hubs (qui ont un fort degré d'intermédiarité), le plus court chemin est également réduit dans

¹⁵ Erdos, P., Rényi, A. (1959) On Random Graphs I in Publ. Math. Debrecen 6, p. 290–297.

¹⁶ Barabasi, A., Albert, R. (1999) Emergence of scaling in random networks, Science, 286, pp. 509-512.

les réseaux scale-free. On peut montrer¹⁷ que le diamètre d'un réseau petit monde est proportionnel à $\log(N)$ et celui d'un réseau scale-free à $\log(\log(N))$. Une autre propriété notable de ces réseaux est leur robustesse face à la destruction (aléatoire) de nœuds car les hubs, essentiels à la communication, sont peu nombreux. Par contre, une attaque dirigée vers les hubs peut rapidement anéantir un tel réseau (dans un réseau aléatoire, une attaque dirigée ou pas aura les mêmes effets).

- Les réseaux communautaires sont constitués de sous-graphes dont la connectivité interne est significativement supérieure à la connectivité entre les sous-graphes. Ceci étend donc la notion de sous-graphes interconnectés introduite avant avec les réseaux scale-free, mais il est difficile de déterminer formellement de tels réseaux. Cette définition reste en effet qualitative et beaucoup de méthodes ont été proposées pour tenter de mesurer et quantifier le degré de modularité d'un réseau¹⁸. Elles tentent par exemple de trouver les critères que de tels réseaux optimisent (mais on a déjà expliqué plus haut qu'ils pouvaient être multiples), de proposer des outils pour comparer le niveau de modularité entre réseaux ou de mieux définir le rôle des unités dans les modules¹⁹, d'un rôle très local de traitements intramodulaires au transfert d'information intermodule. Notons enfin des travaux²⁰ allant vers la description de structures encore plus complexes, avec des modules se recouvrant en partie ou des hiérarchies de modules, qui pourraient effectivement correspondre à des réseaux multi-échelles complexes.

Cette typologie de graphes constitue la base d'études théoriques nombreuses. Elle est également exploitée pour qualifier de nombreux réseaux du monde réel, où l'on retrouve souvent des caractéristiques proches de ces prototypes et où l'on peut en étudier les propriétés en conséquence. Ceci est en particulier le cas pour le réseau cérébral.

5. Exploration du réseau cérébral

Les outils mathématiques et les cadres d'interprétation présentés plus haut permettent de rapporter plus simplement les principaux travaux actuels, étudiant les différents types de connectivité du cerveau et les interprétations qui y sont associées. Toutes les formes de connectivité cérébrale évoquées plus haut (structurelle, fonctionnelle, effective) peuvent donner lieu à la construction de graphes dont les unités représentent des régions neuronales à une certaine échelle de description et la matrice de connectivité représente, selon les cas, des connexions anatomiques, fonctionnelles ou effectives. De plus, selon que l'on considère seulement l'existence ou la force de ces connexions, selon qu'elles sont causales ou non, on obtiendra un graphe binaire ou valué, orienté ou non. Chacun de ces graphes peut être construit à partir de l'analyse de données biologiques ou généré à partir d'hypothèses et de modèles ou les deux. Il peut être étudié en tant que tel ou rapporté et intégré à d'autres graphes, ce qui n'est pas trivial quand on considère les hétérogénéités d'échelle et de nature d'informations représentées.

5.1 Connectivité structurelle

Plusieurs études^{21 22} du réseau structurel montrent un réseau petit monde, à plusieurs échelles, avec la présence de zones clusterisées et de connexions longues permettant une communication rapide entre ces aires. On retrouve ici

¹⁷ R. Cohen, S. Havlin (2003) Scale-free networks are ultrasmall. *Phys. Rev. Lett* 90: 058701.

¹⁸ Fortunato, S. (2010) Community detection in graphs. *Phys. Rep.* 486, 75–174.

¹⁹ Guimera, R., Amaral, L. (2005). Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature* 433, pp. 895–900.

²⁰ Evans, T., Lambiotte, R. (2009). Line graphs, link partitions and overlapping communities. *Phys. Rev. E.* 80, 016105.

²¹ He Y, Chen ZJ, Evans AC (2007) Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebr. Cortex* 17, 2407-2419.

²² Bassett, D., Bullmore, E. (2006) Small-world brain networks. *The Neuroscientist*, 12, pp. 512-523.

l'idée du bon compromis entre coût structurel et efficacité de traitement, comme nous l'avons présenté plus haut en évoquant le coût énergétique et les coûts de communication. Des études plus fines et importantes du cortex^{23 24} montrent un réseau d'aires regroupées en clusters d'aires avec un taux de connexion double dans les clusters. Plus localement, dans une aire, on observe²⁵ des réseaux réguliers, dans le cas d'aires de traitement spécialisé, ou des réseaux aléatoires, pour des fonctions intégratives.

5.2 Connectivité fonctionnelle

Rappelons tout d'abord que l'anatomie (réseau structurel) du cerveau est relativement difficile à analyser pour de multiples raisons (mesure, bruit, variabilité) et que le plus grand nombre d'études réalisées concernent surtout le réseau fonctionnel. Certaines de ces études montrent que des réseaux petit monde facilitent la synchronisation de l'ensemble du réseau²⁶. Notons aussi une étude concernant à ce sujet les propagations des crises d'épilepsie²⁷.

La connectivité fonctionnelle est en particulier sensible à l'apprentissage, qui repose principalement en neurosciences sur la loi de Hebb, qui stipule que deux neurones co-activés voient leur relation synaptique se renforcer. Différents auteurs ont montré qu'en appliquant une telle loi dans des modèles de réseaux, leur structure se rapprochait d'une structure en petit monde²⁸ ou semblait même aller vers le scale-free²⁹. On peut rappeler à ce sujet la facilité de créer un réseau scale-free par la loi dynamique d'attachement préférentiel, que l'on peut comparer avec la loi de Hebb.

Alors qu'avec une structure en petit monde, la propagation d'activité se fait à l'ensemble du réseau de façon décentralisée, une structure scale-free et ses hubs induisent plutôt une propagation centralisée. Il peut ainsi être envisagé que le réseau fonctionnel, par ses mécanismes d'apprentissage, oriente le réseau vers une solution scale-free, qui sera probablement capable de réaliser ainsi certaines fonctions plus rapidement en centralisant certaines ressources. Rappelons également à ce stade de la discussion que les connectivités petit monde et scale-free sont des concepts et que un réseau cérébral réel peut très bien se situer quelque part entre ces deux prototypes.

Si, au niveau structurel, une architecture scale-free peut paraître trop fragile et si cette fragilité peut également inquiéter au niveau fonctionnel, cette solution peut paraître beaucoup plus pertinente à un niveau plus macroscopique, en considérant que les unités sont non plus des neurones mais des régions. Ce niveau de description, où les nœuds du graphe correspondent à des régions, est plus classiquement employé quand on cherche à décrire l'inscription cérébrale d'une tâche cognitive. Ainsi, de tels graphes scale-free, où les nœuds sont des régions cérébrales et se rapprochant alors des réseaux communautaires, sont surtout vus pour des travaux en connectivité effective.

5.3 Connectivité effective

La connectivité effective s'intéresse principalement à étudier l'organisation des flux d'information entre régions cérébrales pour des tâches cognitives particulières (donc sur la base de connexions structurelles orientées et fonctionnelles pour une tâche donnée). Ces études reposent généralement sur la combinaison de plusieurs techniques, comme la fusion d'atlas anatomiques, de données d'électroencéphalographie ou d'IRM fonctionnelle (permettant de localiser l'activation des régions) et la stimulation magnétique transcrânienne permettant de perturber le réseau au cours d'une tâche et d'observer ses réactions.

²³ Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, Sporns O (2008) Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology* 6, e159.

²⁴ Hilgetag, C., Burns, G., O'Neill, M., Scannell, J., Young, M. Anatomical Connectivity Defines the Organisation of Clusters of Cortical Areas in Macaque Monkey and Cat, *Phil Trans R Soc Lond B* 355 (2000), 91-110.

²⁵ Sporns, O., and Zwi, J. (2004) The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics* 2, 145-162.

²⁶ Wang, X., Chen, G. (2002) Synchronization in small-world dynamical networks. *Int. J. of Bifurcation and Chaos*, 12, pp. 187-192.

²⁷ Netoff, T., Clewley, R., Arno, S., Keck, T. (2004) Epilepsy in small world networks. *J. Neurosci.*, 24, pp. 8075-8083.

²⁸ Kwok, H., Jurica, P., Raffone, A., Leewen, C. (2007) Robust emergence of small-world structure in networks of spiking neurons. *Cogn. Neurodyn.*, 1, pp. 39-51.

²⁹ Shin, C., Kim, S. (2006) Self-organized criticality and scale-free properties in emergent functional neural networks. *Phys. Rev. E*, 74.

Alors que nous avons insisté jusqu'à présent sur la notion de motif, correspondant à un micro-traitement local réalisé par un micro-circuit, de plus gros motifs sont généralement considérés à ce niveau (pouvant par exemple correspondre à une structure cérébrale ou à une région corticale). C'est en effet à ce niveau de description que l'on cherche le plus souvent en premier lieu à rendre compte de l'inscription cérébrale d'une tâche cognitive. Ceci montre d'abord une hiérarchie de niveaux dans la description de l'organisation cérébrale. De plus, alors que l'on avait insisté jusqu'à présent sur la nature répétitive des micro-motifs (plus faciles à programmer dans le matériel génétique), cette généralité sera moins flagrante à l'échelle de description de la région cérébrale, probablement car ces régions sont issues d'étapes différentes de la phylogénèse (mais on pourra tout de même rechercher, au niveau local dans ces régions, des similitudes dans les motifs élémentaires, la nature recyclant volontiers des mécanismes ayant fait leurs preuves). C'est donc selon cette orientation que, lors de l'étude de la connectivité effective, on va pouvoir retrouver des réseaux communautaires aussi appelés réseaux modulaires.

L'intérêt de ce type d'architecture modulaire a été souligné depuis longtemps³⁰. Un système constitué de multiples modules faiblement interconnectés permet une adaptation plus rapide à un environnement changeant, mais aussi plus flexible et plus robuste. On peut agir sur un module sans remettre en cause ce qui a été élaboré dans les autres. Nous sommes donc loin ici de la vision de l'information complètement répartie dans une mémoire associative globale, mais plus près d'une notion de spécialisation locale de certains modules pour certains types de traitements et d'informations.

Intermédiaire entre le réseau régulier et le réseau aléatoire offrant des raccourcis pour faciliter la communication, le réseau modulaire ou communautaire reprend l'idée des hubs du réseau scale-free correspondant à un niveau d'organisation particulier intermédiaire mais le complexifie en proposant que ces relais intermédiaires pourraient être eux-mêmes des modules (ce qui lève en partie le risque de fragilité des hubs).

L'étude de la connectivité effective propose une remise en contexte relative à la tâche effectuée et cela va aussi permettre d'introduire dans ces analyses les dynamiques de traitement de l'information comme discuté plus bas.

5.4 Exploitation de ces grilles de lecture

L'ensemble de ces travaux, tendant à intégrer de plus en plus d'éléments de contexte dans des modèles de réseaux, offre des outils d'analyse mais offre aussi de nouvelles grilles de lecture pour comprendre des données hétérogènes, intégrées dans des modèles de connectivité aussi bien anatomique, fonctionnelles que effective, avec, comme nous l'avons déjà souligné, la grande difficulté d'intégrer ces niveaux et ces objets hétérogènes.

Ainsi, une série d'expériences intéressantes³¹ a utilisé des bases de données anatomiques publiques de la connectivité cérébrale du chat et du singe, y a appliqué des algorithmes de partitionnement maximisant les connexions intramodules et minimisant les connexions intermodules et a obtenu ainsi une hiérarchie de modules. Le premier niveau est composé de quatre sous-réseaux (visuel, auditif, somatomoteur et frontolimbique). Une étude plus fine sur chaque région³² a également permis de définir une hiérarchie entre modules, dans la mesure où certains (et notamment dans les régions associatives), qualifiés de super-modules centraux, sembleraient plus connectés aux autres.

Ce type d'approches intégratives est de plus en plus utilisé pour obtenir une partition en modules à partir d'images d'IRM fonctionnelle³³ et pour associer cette représentation avec des données anatomiques. Ici aussi, ces études décrivent un réseau hiérarchique et soulignent le rôle particulier de certains nœuds de communication intermodules, à

³⁰ Simon, H. A. (1962) The architecture of complexity. *Proc. Am. Philos. Soc.* 106, pp. 467–482.

³¹ Hilgetag, C., Burns, G., O'Neill, M., Scannell, J. (2000) Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque and the cat. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 355, pp. 91–110.

³² Zamora-Lopez, G., Zhou, C., Kurths, J. (2010). Cortical hubs form a module for multisensory integration on top of the hierarchy of cortical networks. *Front. Neuroinformatics* 4:1.

³³ Fair, D., Cohen, A., Power, J., Dosenbach, N., Church, J., Miezin, F., Schlaggar, B., Petersen, S. (2009). Functional brain networks develop from a "local to distributed" organization. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000381.

la frontière des régions anatomiques et dans les aires multimodales, ainsi que de hubs plus locaux (connexion intramodule) dans les aires sensorielles primaires.

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'exploration de tâches cognitives associées aux études de connectivité effective permet de s'intéresser à la dynamique du traitement de l'information. Au niveau global, on imagine bien sûr les flux d'information reliant capteurs et effecteurs, mais l'architecture cérébrale est bien plus complexe et développe en particulier de nombreux rebouclages et autres ré-entrances, permettant en particulier la propagation descendante de phénomènes attentionnels, d'anticipation et autres contextes motivationnels ou émotionnels internes. Au niveau très local, cela se traduit par le fait que, lors d'une tâche donnée, un neurone passe par différents cycles d'activation que l'on peut ensuite traduire en différentes phases de traitement dans la tâche. C'est ainsi que, par exemple, lors de l'observation de neurones du cortex visuel primaire³⁴, différents motifs d'activation caractéristiques et échelonnés dans le temps ont été rapportés comme correspondant à l'intégration des flux montant, latéraux et descendant, permettant respectivement l'intégration d'une information rétinienne locale, le groupement perceptif à un niveau un peu plus large et la prise en compte d'autres composantes plus cognitives de la tâche (attentionnelles par exemple). Cette dynamique temporelle, si elle est plus complexe à interpréter, est également beaucoup plus riche car l'étalement dans le temps de ces différentes composantes permet des interactions plus riches entre elles. Mentionnons à ce propos qu'il a été montré pour des réseaux simulés que la longueur des transitoires de la dynamique est la plus grande pour un réseau de dilution intermédiaire³⁵ (entre connectivité complète et diluée), ce qui offre effectivement un substrat pour l'installation de telles interactions.

La décomposition modulaire fait également apparaître une différence de dynamique, rapide en intramodulaire et plus lente en intermodulaire³⁶ et conduit donc à se poser des questions sur les interactions entre ces deux types de dynamique. Cette différence de constantes de temps entre le traitement local recrutant rapidement un substrat de calcul et une propagation à de plus longues distances opérée plus lentement peut en effet être vue comme une complémentarité fructueuse. Les liens intermodules à grandes distances, au lieu d'interférer dans les calculs locaux, pourraient relancer la dynamique dans un deuxième temps, en y apportant de nouveaux indices à intégrer. Une telle interprétation apporte des éléments intéressants à la discussion sur l'équilibre nécessaire à maintenir entre traitement local et global³⁷ et elle s'inscrit aussi plus largement dans des débats anciens (mais toujours pas résolus) sur une éventuelle séparation entre modules automatiques locaux³⁸ et espace de travail global, siège de la conscience, maintenant synchrones des régions cérébrales distantes pour faire émerger les fonctions les plus globales de la pensée. Ces débats sont repris actuellement afin de proposer des bases biologiques précises aux mécanismes de la conscience³⁹.

6. Conclusions et perspectives

Le comportement d'un système complexe émerge de l'interaction de ses constituants et l'étude du cerveau passe de manière incontournable par celle de son réseau (ou plutôt de ses réseaux, selon que l'on considère son architecture, son activité ou sa fonction). Ces réseaux sont d'une complexité telle qu'une observation trop rapide peut faire penser à des phénomènes aléatoires ou tellement bruités et variables qu'on ne peut rien en dire. Même si ces diagnostics sont régulièrement émis, nous avons essayé de montrer ici qu'un peu de méthode dans l'observation et l'analyse du cerveau, ainsi qu'une remise en contexte profonde, pouvaient faire émerger du sens de ce semblant de chaos.

³⁴ Lamme, V., Roelfsema, P. R. (2000). The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends in Neurosciences*, 23 (11), pp. 571-579.

³⁵ Zumdieck, A., Timme, M., Geisel, T., Wolf, F. (2004) Long chaotic transients in complex networks. *Phys. Rev. Lett.* 93.

³⁶ Pan, R. K., and Sinha, S. (2009). Modularity produces small-world networks with dynamical time-scale separation. *Europhys. Lett.* 85, 68006.

³⁷ Kaiser, M., Gerner, M., Hilgetag, C. C. (2007). Criticality of spreading dynamics in hierarchical cluster networks without inhibition. *New J. Phys.* 9, 110.

³⁸ Fodor, J. A. (1983). *The Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology*. Cambridge, MA: MIT Press

³⁹ Dehaene, S., Changeux, J.-P. (2011). Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, 70 (2), 200-227.

Nous avons argumenté que la complexité de notre objet d'étude est alimentée par plusieurs sources, le volume des données, le niveau de bruit, la taille, la difficulté d'accès, par sa nature même de centre de la cognition, par son inscription biologique dans l'espace (le corps) et le temps (ontogénèse et phylogénèse).

Pour pouvoir rendre compte assez finement de la complexité du réseau cérébral, nous avons introduit un certain nombre de concepts mathématiques (en particulier pour l'analyse quantitative de la connectivité neuronale) et nous avons évoqué plusieurs techniques d'électrophysiologie et d'imagerie, actuellement utilisées pour l'exploration du cerveau, permettant le recueil puis l'analyse de données.

Ces cadres conceptuels, théoriques et méthodologiques permettent d'évoluer hors de la simple analyse de surface et offrent des outils de calcul et simulation pour nourrir et faire avancer l'intuition. Ils ont aussi indéniablement déjà permis des avancées dans les différents domaines scientifiques considérés ici.

Une première interprétation de ces études plus approfondies fait ressortir clairement, du réseau cérébral, les caractéristiques d'un réseau petit monde. Ceci caractérise relativement bien le niveau local (constitué de clusters plutôt denses, les micro-circuits), ainsi que le niveau global (des plus courts chemins relativement petits, qui garantissent une bonne diffusion de l'information). Cependant, cette interprétation ne prend probablement pas assez en compte les effets de l'activité du réseau sur sa structure (on a vu en particulier que la loi de Hebb, cohérente avec le principe d'attachement préférentiel, avait tendance à faire évoluer le réseau cérébral vers un réseau scale-free) et aussi elle ne dit rien sur les niveaux d'organisation intermédiaire du cerveau, dont on a également montré l'importance. Toutes ces considérations font donc actuellement évoluer notre vision de la typologie du réseau cérébral vers le réseau communautaire⁴⁰. Le cerveau serait ainsi constitué d'une communauté de modules, chaque module représentant un ensemble d'unités fortement connectées localement et étant connecté de façon relativement diluée à d'autres modules distants, selon une architecture proche du scale-free. Dans la poursuite d'une vision scale-free, il convient d'ajouter également une propriété d'hierarchie modulaire à différentes échelles topologiques, garantissant une plus grande robustesse et une plus grande capacité d'adaptation et d'évolution du réseau en fonction de ses conditions d'utilisation.

Rétrospectivement, quand on voit la complexité de ce tableau, il pouvait effectivement sembler illusoire de présenter le cerveau selon des mesures (même statistiques) globales, quand on voit les différents modes de structuration à différentes échelles qui émergent de ces analyses. De même, la tendance à séparer et analyser différemment les parties structure et fonction est également mise à mal par l'interdépendance décrite ici (importance de la neurodynamique et de l'apprentissage pour l'exploitation et l'évolution de l'architecture ; importance du plan de câblage initial pour l'implantation et le déploiement des fonctions).

La tendance actuelle de l'évolution de ces domaines passe par la constitution de bases de données de plus en plus fines, fusionnant des expérimentations de méthodologies différentes et de plus en plus sophistiquées, ce qui nécessitera des moyens de calculs de plus en plus puissants et adaptés à la nature des données. Les travaux actuels s'intéressent beaucoup au cortex et l'inclusion d'autres structures extra-corticales est également souhaitable.

L'analyse conjointe des connectivités structurelles, fonctionnelles et effectives dans le but d'expliquer les patterns d'activité cérébrale complexes et les comportements observés reste un défi majeur des neurosciences. Les deux grands principes de ségrégation et d'intégration mentionnés plus haut se traduisent, dans cette analyse, par la présence de réseaux concurrents en compétition et de réseaux coopérant s'alimentant mutuellement, ce qui assure la diversité et la robustesse de nos fonctions cérébrales d'une part et leur haut niveau de complexité d'autre part. L'interaction entre ces phénomènes donne aussi un tableau très complexe à interpréter et l'accumulation d'hypothèses, de leur mise à l'épreuve et de leur raffinement, dans une vision systémique du fonctionnement cérébral sera probablement le moyen le plus sûr de progresser dans la compréhension de notre réseau cérébral.

Les réseaux constitués par ces études améliorent constamment notre connaissance sur le cerveau. Ils sont également une source d'inspiration pour la mise au point de modèles globaux du cerveau, suivant une telle approche systémique.

⁴⁰ Meunier, D., Lambiotte, R., Bullmore, E. T. (2010). Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Frontiers in neuroscience*, 4.

On peut à ce titre mentionner un modèle⁴¹ de très grande taille (un million de neurones, chacun modélisé finement par plusieurs compartiments, et cinq cents millions de synapses), reposant sur une carte de connectivité obtenue à partir d'études d'IRM de diffusion sur l'ensemble du cortex et se poursuivant sur l'étude de la dynamique de l'activité spontanée générée par ce modèle.

Les évolutions de tels travaux peuvent également avoir des retombées plus larges thématiquement. Au niveau technologique par exemple, les nouvelles générations d'ordinateur incluent de plus en plus de cœurs, configurés localement en circuits élémentaires répétitifs et assemblés en réseaux hiérarchiques et hétérogènes. Plus ces architectures se complexifieront plus elles partageront de problématiques avec les études que nous avons présentées ici (calcul spatial, robustesse, tolérance aux fautes, adaptation, partage de tâches selon intégration et ségrégation, etc.) et pourront s'en inspirer avec profit.

De nombreux domaines des sciences humaines et sociales pourraient également interagir avec les réseaux décrits ici et y intégrer par exemple certains aspects développementaux ou considérer la prise en compte de certains états psychologiques.

L'étude de ces réseaux doit aussi s'orienter vers la prise en compte de réseaux lésés ou reproduisant certaines pathologies et offre la possibilité de regarder les effets de ces atteintes sur la dynamique du réseau ou de regarder les effets potentiels de certaines thérapeutiques. De telles approches ont déjà été envisagées avec des pathologies comme la schizophrénie⁴² ou l'autisme.

⁴¹ Izhikevich, E., Edelman, G. (2008) Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. PNAS 105, pp. 3593-3598.

⁴² Alexander-Bloch, A., Gogtay, N., Meunier, D., Birn, R., Clasen, L., Lalonde, F., Lenroot, R., Giedd, J., Bullmore, E. (2010). Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia. Front. Syst. Neurosci. 4:147.



**RESEARCH CENTRE
BORDEAUX - SUD-OUEST**

**351 Cours de la Libération
Bâtiment A29
33405 Talence Cedex France**

Publisher
Inria
Domaine de Voluceau - Rocquencourt
BP 105 - 78153 Le Chesnay Cedex
inria.fr
ISSN 0249-6399